

Kroonilise haiguse aneemia

Anni Ruul¹, Bruno Saar¹

Eesti Arst 2015;
94(9):538–546

Saabunud toimetusse:
01.04.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
30.04.2015
Avaldatud internetis:
31.10.2015

¹ Tartu Ülikooli
arstiteaduskonna IV
kursuse arstiteaduse eriala
üliõpilane

Juhendaja prof
Hele Everaus – Tartu
Ülikooli Kliinikumi
hematoloogia ja onkoloogia
kliinik

Kirjavahetajaautor:
Anni Ruul
ruulanni@gmail.com

Võtmesõnad:
kroonilise haiguse aneemia,
kasvajad, heptsidiin,
põletik, aneemia

Kroonilise haiguse aneemia (KHA), tuntud ka kui põletikuaneemia, on tihti esinev hematoloogiline häire, mis kaasneb paljude krooniliste haigustega, sealhulgas autoimmuunsed häired, infektsioonid ning pahaloolumulised kasvajad. Rauavaegusaneemia järel on KHA teine kõige sagedasem aneemiavorm, olles sellest hoolimata tihti aladiagnoositud.

Ülevaateartiklis on keskendutud pahaloolumuliste kasvajate mõjule erütropoeetilisele süsteemile, mis on mõjutatud kasvajalisest koest pärinevate tsütokiinide, eriti interleukiin-6 (IL-6) kaudu. KHA patogeneesis on olulised kolm peamist mehhanismi: erütrotsüütide eluea lühenemine, vähenenud vastus erütropoetiinile ning raua homöostaasi häirumine. Viimane on peamiselt põhjustatud põletiku ägeda faasi valgu – heptsidiini – ülekspressioonist, mille liia tõttu kehas ei saa erütropoeetilised rakud organismis olevat rauda kasutada. Diagnostiliselt on oluline eristada KHA-d eriti rauavaegusaneemiast, kuid ka teistest aneemiavormidest seerumi ferritiini, heptsidiini ning transferriini lahustuvate retseptorite (sTfR – *soluble transferrin receptor*) hulga õige tõlgendamise alusel. KHA raviks on võimalik kasutada raua lisamanustamist, erütrotsüütide ülekannet või erütropoetiini manustamist.

KROONILISE HAIGUSE ANEEMIA

Kroonilise haiguse aneemia (KHA), tuntud ka kui põletikuaneemia, on aneemia vorm, mis on rauapuudusaneemia järel sageduselt teisel kohal (1). WHO kriteeriumide alusel diagnoositakse aneemiat hemoglobiini järgmiste näitude korral: naistel alla 120 g/l, rasedatel alla 110 g/l ning meestel alla 130 g/l.

KHA on alati sekundaarne haigus, mille patogeneesis on mitmeteguriline ja oluliselt seotud primaarse kroonilise haigusega. KHA teket kutsuvad esile bakter-, viirus- ja seeninfektsioonid, autoimmuunsed haigused, pahaloolumulised kasvajad, krooniline neerupuudulikkus ja kongestiivne südamepuudulikkus. On oluline mõista, et lisaks raskendavad KHA kulgu ka muud pahaloolumuliste kasvajaliste protsessidele või pikaajalise haiglaravile kaasuvad nähtused nagu luuüdi infiltratsioon, kobalamiini ja foolhappe hüpovitaminoos, hüpersplenism, infektsioonid, veritsusepisoodid, autoimmuunne hemolüüs, krooniline neerupuudulikkus, muud põletikud ning radio- ja kemoterapeutilised ravivõtted, mis võivad KHA diagnostikat komplitseerida (1, 2). Enamasti kirjeldatakse haigust kui normotsütaarset, normokroomset aneemiat, haiguse progresseerudes võib see üle minna mikrotsütaarseks ja hüpokroomseks (3).

KHA kliiniline väljendus on sarnane teiste aneemiavormidega. Sümptomi-

test olulisim on näiteks kurnatus, mille üle kaebab üle poole vähihaigetest ning millest sõltuvalt kahaneb ka koormustaluvus, halveneb elukvaliteet ja kognitiivne võimekus, tihti kaasneb depressioon (4). Lisaks mõjutab aneemia negatiivselt nii patsiendi ravivastust radio- ja kemoterapiale kui ka prognoosi – suhteline risk surra on aneemilisel vähihaigel 65% suurem kui mitteaneemilisel (4, 5). 2001. aastal 24 Euroopa riigis korraldatud prospektiivne uuring näitas, et analüüsitud 13 628 vähipatsiendist tervelt 67% olid mingil uuringuetapil aneemilised. Enim esines aneemiat günekoloogiliste (81,4%), kopsu- (77,0%) ning hematoloogiliste (~ 70%) pahaloolumuliste kasvajatega patsientidel (6).

KHA esineb sagedasti pahaloolumuliste kasvajate korral (1). Seos kasvajate ja põletiku vahel leiti juba 19. sajandil: kasvajate biopsaatidest leiti leukotsüüte, samuti pandi tähele, et kasvajad tekivad sageli krooniliste põletike kolletesse (7, 8). Tänapäeval leiame põletikurakke ja -mediaatoreid enamiku, kui mitte kõigi tuumorite mikrokeskkonnast, sõltumata kasvaja tekkepõhjustest (8).

Kroonilise haiguse aneemia kujunemise seisukohalt on olulised tsütokiinid, mis ekspresseerudes kasvaja parenhüümis, stroomas ja põletikulises infiltraadis (7, 9, 10), loovad koldesse proinflammatoorse ja -kartsinogeense mikrokeskkonna. On teada, et

kasvaja parenhüüm võib põletikumediaatoreid ekspresseerida juba onkogeneesi väga varajastes etappides. Näiteks piisab RET proto-onkogeeni (neuraalset türosiinkinaaset retseptorit kodeeriv geen) mutatsioonist, et muuta raku transkriptom tugevalt proinflammatoorseks (analoogselt käituvad ka tuntud onkogeenid MYC ja RAS) (8). Sellisest mutatsioonist piisab, et areneks välja näiteks papillaarne türeoidkartsinoom, mille parenhüümirakud toodavad mitmeid põletikufaktoreid (CSF, IL-1 β , IL-8, COX-2, CCL2, CCL20, L-selektiin jt), mis soodustavad oluliselt kasvaja metastaseerumist (11). Ka Hodgkini lümfoomi korral sekreteerivad kemokiinid (eotaksiin jm) Reedi-Sternbergi rakud ja kasvaja stroomarakud (7). Tekkinud kemotaktiline gradient meelitab koldesse leukotsüüte, toimub nende lõppdiferentseerumine, repolariseerumine ning aktivatsioon, mille tulemusena sekreteerub veelgi enam tsütokiine (8, 12). Samuti indutseerib tsütokiinide vabanemist eelkõige kiire kasvuga tuumorite keskosa tekkiv nekroos ja hüpoksia (7). Lisaks komplekssetele auto- ja parakriinsetele toimetele kasvajakoldes avalduvad haigel ka tsütokiinide süsteemsed toimed. Lümfoomihaigetel avalduvad need eelkõige B-sümptomite (palavik, öised higistamishood ja kaalulangus), kahheksia ja aneemia.

KROONILISE HAIGUSE ANEEMIA PATOFÜSIOLOOGIA

Peamiselt tekib KHA kolme patofüsioloogilise mehhanismi kaudu, milleks on

- 1) erütrotsüütide eluea lühenemine,
- 2) erütropoeesi häirumine,
- 3) raua homöostaasi häirumine.

Alljärgnevalt on kirjeldatud neist igaüht eraldi.

Erütrotsüütide eluea lühenemine

Erütrotsüütide eluea lühenemine on KHA puhul seni kõige raskemini seletatav patofüsioloogiline aspekt, mida täheldati esimest korda juba 1966. aastal (13). Tänapäeval on näidatud, et mitmesuguste krooniliste haigustega (sh maliigsed kasvaja) hospitaliseeritud KHA-haigete erütrotsüütide eluiga on lühenenud ligikaudu 25% võrra (14). Lisaks on teada, et terve inimese erütrotsüütide eluiga lüheneb, kui neid kanda üle KHAg patsiendile, vastupidine aga ei kehti (14). Üldjuhul seostatakse erütrotsüütide vähenenud eluiga halvenenud deformatsiooni-

võime, vähenenud hemoglobiinisalduse ning antioksüdantse võimekusega (14). Arvatakse, et analoogseid muutusi erütrotsüütides kutsuvad esile ka tsütokiinid (nt IL-1, TNF- α ja TGF- β) (14), mille hulk KHAg patsientide veres on suurenenud. Nendest TNF- α kahjustab otseselt erütrotsüütide membraane ja stimuleerib erütrofagotsütoosi (1).

Erütropoeesi häirumine

KHAg patsientide erütropoeetiliste tüvirakkude diferentseerumine ja proliferatsioon on häirunud kahel põhjusel: erütropoetiini (EPO) produktsioon on vähenenud ja põletikutsütokiinid mõjuvad pärssivalt erütropoeetilistele rakkudele (13).

Erütropoetiin on kõige olulisem erütropoeesi stimuleeriv hormoon. Pahaloormuliste kasvaja korral võib EPO tase olla veres langenud ega pruugi vastata aneemia raskusastmele (15). On näidatud, et proinflammatoorsed tsütokiinid IL-1 ja TNF- α inhibeerivad *in vitro* EPO ekspressiooni. Need tsütokiinid vahendavad selliste vabade hapnikuradikaalide teket, mis mõjutavad negatiivselt EPO ekspressiooni indutseerivate transkriptsioonifaktorite sidumisvõimet (1).

Lisaks on näidatud, et mida suurem on tsirkuleerivate tsütokiinide IFN- γ ja TNF- α kontsentratsioon, seda nõrgemini reageerivad erütrotsüütide eellasrakud erütropoetiinile (1). Seda nähtust (*blunted erythropoietin response*) vahendavad proinflammatoorsed tsütokiinid IFN- α , - β , - γ , TNF- α ja IL-1, mis inhibeerivad erütropoetiini retseptori stimulatsioonil käivituvaid intratsellulaarseid signaaliradasid ning millel on seeläbi erütrotsüütide eellasrakudele otsene antiproliferatiivne ja diferentseerumist takistav toime (1, 13). Nende tsütokiinide toimel väheneb ka EPO-retseptorite arv erütrotsüütide eellasrakkudel ning teiste prohematopoeetiliste faktorite, näiteks tüvirakufaktori SCF (*stem cell factor*) kontsentratsioon luuüdis. Lisaks suureneb labiilsete vabade lämmastikuradikaalide hulk, mis avaldavad tüvirakkudele otseselt toksilist toimet (1, 13). EPO vähenenud sisalduse juures on *in vitro* katsetes näidatud ka heptsidiini antierütropoeetilist toimet, kuigi selle mehhanismid ei ole selged (13). Ka muud põletiku akuutse faasi valgud, näiteks α_1 -antitrüpsiin ja α_2 -makroglobuliin häirivad erütropoeesi, seostudes transfer-

riinireseptoritega ning takistades seeläbi raua sissepääsu erütropoeetilistesse tüvirakkudesse (2).

Häired raua homöostaasis

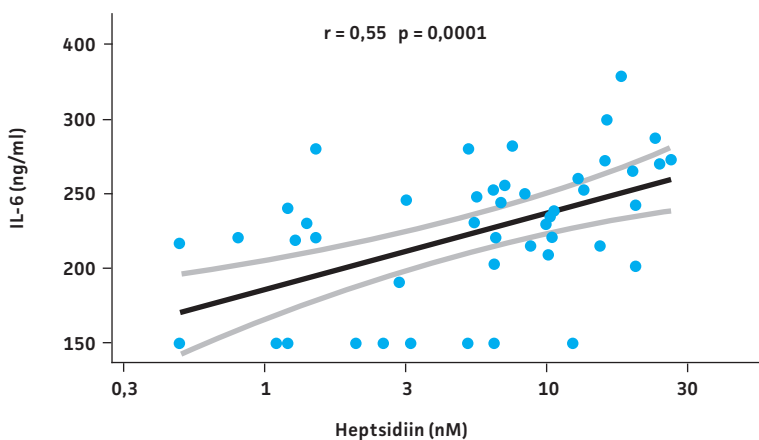
Umbes kaks kolmandikku täiskasvanu keha kogurauast paikneb tsirkuleerivate erütrotsüütide hemoglobiinis. Vananenud ja kahjustunud erütrotsüüdid fagotsüteeritakse peamiselt retikuloendoteliaalse süsteemi (RES) makrofaagide poolt maksas, luuüdis ja põrnas (2). Pärast erütrofagotsütoosi lammutatakse hemoglobiin proteolüütiliselt ning heemist vabaneb raud. Vabanenud raud seostub kas intratsellulaarselt apoferritiiniga; lülitub raua sisaldavate ensüümide koostisesse (marginaalne osa); jääb tsütoplasmasse (*cytoplasmatic iron pool*), kus see osaleb reguleerivalt rauatranspordiga seotud retseptorite aktiivsuse ja arvu reguleerimises; või vabaneb ainsa raua rakust väljutava transportija – ferroportiini – abil tagasi vereplasma, moodustades seal kompleksi apotransferriini või apolaktotferriiniga. Selline vananenud erütrotsüütide vabanenud raua taaskasutus varustab luuüdi päevas ligi 20 mg rauaga (16).

KHA puhul on ülaltoodud süsteem tugevalt häirunud. KHA korral väljendub haigus hüpoferreemiana, mis on tingitud liigsest raua kogunemisest RES-rakkudesse. Tsirkuleeriva raua ümberjaotumine RES-rakkudesse vähendab raua kättesaadavust erütropoeetilistele rakkudele ning see viib funktsionaalse rauapuuduseni ning seetõttu häirunud erütropoesini. Selle patofüsioloogilise mehhanismi taga seisab peamiselt üks molekul – heptsidiin (1).

Heptsidiin, endise nimetusega *liver-expressed antimicrobial peptide-1 (LEAP-1)*, on oma bioaktiivses vormis 25 aminohappest koosnev peptiidhormoon, mida sekreteerivad peamiselt hepatotsüüdid. Heptsidiin on teist tüüpi akuutse faasi valk, mis tähendab, et see vajab ekspressiooniks tsütokiini IL-6, aga mitte IL-1 ega TNF α . Heptsidiini ekspressiooni regulatsioon pole veel lõpuni selge, kuid peamiselt indutseerivad selle sünteesi rauarohkus, lipopolüsahhariid ja IL-6, ekspressiooni inhibiitoriteks on peamiselt hüpokseemia, aneemia ja TNF α (13, 17).

Heptsidiini kui raua homöostaasi võtmehormooni ülesandeks on pidurdada raua vabanemist peamiselt makrofaagidest, duodenaalsetest enterotsüütidest ja hepatotsüütidest. Heptsidiini seondumisel ferroportiiniga duodenaalsetel enterotsüütidel ja makrofaagidel käivitub ferroportiini internalisatsioon, ubikvineerimine ja lammutus. Kuna ferroportiin on inimorganismi ainus raua eksportijavalg (13), vähendab heptsidiin efektiivselt plasma rauasisaldust, ühtlasi halvendades ka raua kättesaadavust heemi sünteesiks erütropoesil. Ferroportiini stabiliseerib tseruloplasmiin – valk, mille peamiseks funktsiooniks raua metabolismis on äsja vabanenud kahevalentse raua oksüdeerimine kolmevalentseks (2).

Põletikutsütokiinidest on IL-6 põhiline heptsidiini ekspressiooni indutseerija (13). IL-6 infusioon tervetele vabatahtlikele katsealustele kutsus kiiresti esile heptsidiini taseme tõusu, tekitab hüpoferreemia ning vähendab transferriini küllastust rauaga (18). On näidatud, et heptsidiini kontsentratsioon näiteks Hodgkini lümfoomiga (HL) patsientide vereplasmas korreleerub tugevalt IL-6 tasemega (vt joonis 1). Hoolimata sellest, et IL-6-l puudub otsene mõju erütropoeetiliste eellasrakkude proliferatsioonile, tuleb siiski märkida, et aneemia raskusastmega korreleerub paremini IL-6 ja vähem heptsidiini kontsentratsioon (19). Siiski on ka näiteid, kus ilma tuvastatava IL-6 sisalduse suurenemiseta tekib piisavas koguses heptsidiini KHA tekitamiseks. Selline mehhanism on erandlik, leides aset näiteks healoomulise hepatotsellulaarse adenoomi korral (20). Muid andmeid IL-6-st sõltumatust heptsidiini ekspressioonist on vähe (21). Hodgkini ja mitte-Hodgkini lümfoomi, müeloomi ja Waldenströmi makroglobulineemia korral on näidatud, et haiguse hilisem arengu-



Joonis 1. On leitud tugev korrelatsioon ($r = 0,55$; $p < 0,0001$) heptsidiini ja IL-6 plasmakontsentratsiooni vahel Hodgkini lümfoomiga patsientidel (11).

järk korreleerub positiivselt heptsidiini kontsentratsiooniga (19, 22). Aneemia raskusastet ja IL-6 kontsentratsiooni võib vähipatsientide ravis kasutada prognostilise markerina, heptsidiini kontsentratsiooni kasutamine samal eesmärgil vajab veel lisauuringuid (4).

Veel on leitud, et müeloomihaigetel suureneb vereplasmas ka BMP-2 (*bone morphogenetic protein*) kontsentratsioon. See on kasvufaktor, mis töötab sünergistlikult IL-6-ga, võimendades heptsidiini ekspressiooni ning süvendades aneemia raskusastet (23). Lisaks on näidatud, et hulgimüeloom paneb luuüdi tootma suurenenud kogustes IL-6-t, mis on hädavajalik selle kasvaja rakkude arenguks ja proliferatsiooniks (9). Seetõttu seostatakse IL-6 suurenenud seerumikontsentratsiooni müeloomtõvega patsientidel halvema prognoosiga (7).

Viimaks on KHA patogeneesis oluline ka antiinflammatoorse tsütokiini IL-10 vahendatud mehhanism. See tsütokiin tõstab transferriini retseptori ekspressiooni, suurendades nii transferriiniga seotud raua liikumist monotsüütidesse kui ka ferritiini ekspressiooni (1).

DIAGNOOSIMINE

Kroonilise haiguse aneemia on püsiv, enamasti normotsütaarne ja normokroomne, iseloomult kas kerge või mõõdukas. Kolmandikul juhtudel võivad aneemia korral esineda ka mikrotsütaarsed ja hüpokroomsed erütrotsüüdid, eriti haiguse progresseerudes. (24, 25) WHO klassifikatsiooni kohaselt peetakse kergelt

(*mild*) aneemiliseks patsienti, kelle hemoglobiini kontsentratsioon on vähenenud kuni väärtuseni 110 g/l, ning mõõdukalt (*moderate*) aneemiliseks patsienti, kelle puhul see näitaja on vähenenud kuni 80 g/l. Aneemia raskusastme suhtes korrigeeritud retikulotsüütide vähene hulk viitab aneemia korral punaste vereliblede alaproduktsioonile (26). Kuna KHA tekib alati sekundaarsena, on oluline jõuda võimalikult kiiresti ka põhihaiguse diagnoosini, kui seda ei ole seni tehtud, sest primaarne haigus võib olla krooniline ja ravimata jätmise korral kiiresti progresseeruda (25). Teised aneemiavormid tuleb välistada, sealhulgas ka hüpovitaminoosid (sh foolhappe ja B₁₂-vitamiini puudus) (7, 25).

Kroonilise haiguse aneemia diagnoosimisel on oluline kontrollida kogu keha rauavarusid, et välistada rauavaegusaneemia (RA) ning valed raviotsused. Sellegipoolest võib aja möödudes kroonilise haiguse aneemia muutuda kliiniliselt enam väljendunuks ning lisanduda võib ka rauadefitsiit (13). Kroonilise haiguse aneemia on teine levinum aneemiavorm pärast RAd ning kroonilisi haigusi põdevate patsientide seas kõige levinum (24, 27). Kuna RA ja KHA võivad esineda ka ühel ajal, on diagnoosimise kirjeldamisel võrreldud KHA korral esinevaid näitajaid RA korral esinevate näitajatega (vt tabel 1).

Ferritiini hulka veres kasutatakse organismi rauadepoode markerina. KHA korral peetakse rauadefitsiidi tähisteks ferritiini alla 50 µg/l (28). KHA-le on iseloomulik normi piiridesse jääv või sellest suurem

Tabel 1. Oodatavad hematoloogiliste muutujate väärtused KHA (kroonilise haiguse aneemia), RA (rauavaegusaneemia) ja KHA + RA korral (25, 1)

Muutuja	KHA	RA	KHA + RA
Ferritiin	Normaalne või suurenenud	Vähenenud	Vähenenud või normaalne
Raud	Vähenenud	Vähenenud	Vähenenud
Transferriin	Vähenenud või normaalne	Suurenenud	Vähenenud
Transferriini saturatsioon	Vähenenud	Vähenenud	Vähenenud
sTfR	Normaalne	Suurenenud	Normaalne või suurenenud
sTfR / log ferritiin	Vähene (< 1)	Rohke (> 2)	Rohke (> 2)
Seerumheptsidiin	Suurenenud	Vähenenud	Normaalne
Põletikumarkerid	Suurenenud	Normaalne	Suurenenud
MCV, MCH	Vähenenud või normaalne	Vähenenud	Vähenenud
Tsütokiinide hulk	Suurenenud	Normaalne	Suurenenud

sTfR – lahustuv transferriini retseptor, MCV – erütrotsüüdi keskmine maht, MCH – keskmine hemoglobiini erütrotsüüdis

ferritiini kontsentratsioon seerumis, mis väljendab korraga nii raua kogunemist RES-rakkudesse kui ka immuunsüsteemi aktivatsiooni, kuna ferritiin on akuutse faasi valk (29, 30). Seevastu RA korral on seerumi ferritiini tase langenud, sest rauadepood on ammendunud. Kuna ferritiini hulka veres mõjutab ka põletik ning seda sünteesivad ka teatud kasvajakud (30), on sel piiratud diagnostiline väärtus. Kuldstandardiks vere rauadepoode mõõtmiseks on luuüdi uuring Perlsi värvinguga, kuid see eeldab invasiivset protseduuri ning KHA diagnoosimisel muud funktsiooni ei täida (25).

Seerumi rauakontsentratsioon on mõlema aneemiavormi korral normist väiksem (1, 24). KHA korral ladestub raud RES-rakkudesse, RA korral on organismis raua defitsiit.

Transferriini kontsentratsioon veres on kroonilise haiguse aneemia puhul normis või isegi vähenenud. See on tingitud sellest, et transferriin on negatiivne põletiku akuutse faasi valk ning selle hulk väheneb põletikuliste seisundite korral. RA korral on transferriini kontsentratsioon seerumis suur ning see on organismi füsioloogiline vastus tekkinud rauavaegusele.

Transferriini saturatsioon veres on mõlema aneemiavormi korral normist väiksem (1, 24, 25). Kroonilise haiguse aneemia korral põhjustab seda seerumi langenud rauatase. RA korral on transferriini saturatsioon vähenenud nii seerumi väikse rauakontsentratsiooni kui transferriini suurenenud hulga tõttu veres.

Transferriini lahustuvate retseptorite (sTfR) hulga analüüsi abil verest on samuti võimalik kroonilise haiguse aneemiat ja rauavaegusaneemiat üksteisest eristada. sTfR on rakupinna transferriinireseptoritelt eraldunud osa, mille hulk KHA korral on normi piires. RA puhul seevastu on sTfR sisaldus suurenenud, kuna raua võtmine rakkudes on soodustatud ja TfR hulk rakkude pinnal kasvanud (1). sTfR analüüs ei ole aga standarditud ega laialdaselt kättesaadav (25).

sTfR hulga suhe ferritiini kümnendlogaritmi (sTfR / log ferritiin) on olulisim diagnostiline näitaja KHA ja rauavaegusaneemia koosesinemise diferentsiaaldiagnostikas. Kroonilise haiguse aneemia puhul on see suhe alla 1, rauavaegusaneemia kaasesinemise korral üle 2 (1, 25).

KHA korral häirunud erütropoeesile on iseloomulik retikulotsüütide vähene hulk

veres. Erütropoetiini kasutamine kliinilises praktikas on selle korrigeerimiseks aga problemaatiline, eriti kasvajaliste haiguste esinemise korral (vt täpsemalt allpool). EPO taseme määramine kasvajate esinemise korral ei ole aneemia raskusastme määramiseks sobiv (1, 13).

Uusimad meetodid erütrotsüütide laboratoorseks hindamiseks on retikulotsüütide hemoglobiini sisalduse (CHr või Ret-He) ning hüpokroomsete punaste vereliblede hulga (%HYPO) määramine (13, 25). Nende sisaldust on võimalik mõõta voolutsütomeetriaal põhinevate nüüdisaegsete hematoloogiliste analüsaatoritega (13). Need näitajad annavad teavet erütrotsüütide eellasrakkude rauaga varustatuse kohta ning aitavad otsustada selle üle, kas raua juurdemanustamisel on konkreetsele patsiendile mõju või mitte (25).

Heptsidiini hulga määramine võiks kroonilise haiguse aneemia diagnoosimisel osutada kasulikuks ning see on võimalik mass-spektromeetria või immuunkeemiliste meetodite abil, millest mõned on kommertsiaalsete kittidena saadaval (25). KHA korral on heptsidiini tase kõrge, aga oluline on märgata selle taseme langust, sest see viitab RDA ja KHA koosesinemisele, mil põletikust põhjustatud suurenenud heptsidiinisalduse surub alla rauapuudus (13, 25). Paraku ei ole heptsidiini hulga määramine kliinilises praktikas levinud (13).

Ühtseid kriteeriume KHA diagnoosimiseks ei ole. Korraga peab silmas pidama nii kliinilist pilti kui ka laboratoorseid parameetreid.

RAVI

Printsiipe, millele KHA ravi toetub, on kaks. Esiteks võib aneemia iseenesest olla tervist kahjustav, kuna süsteemse hapnikutranspordi tagamiseks suureneb kompensatoorselt südamel väljutusmaht. Kaasuvate haiguste korral, mis halvendavad organismi võimet aneemiat taluda (respiatoorsed ja kardiovaskulaarsed haigused), on seega eriti oluline pöörata tähelepanu aneemia ravile (1). Teiseks vähendab vähiga seotud aneemia patsiendi elukvaliteeti ja on seotud ka halvema prognoosiga (1, 31). Seepärast on onkoloogiliste patsientide ravis väga oluline pöörata aneemia tähelepanu. Sellegipoolest jääb hinnanguliselt 61%-l vähipatsientidest aneemia tähelepanu ja ravita (6).

KHA võib olla esimene märk progresseeruvast pahaloomulisest haigusest (1).

Vastuvaidlematult efektiivseim kroonilise haiguse aneemia ravi on põhihaiguse ravi. See ei ole aga alati võimalik, näiteks terminaalne vähiga patsientidel, ning sel juhul on vaja kasutada alternatiivseid strateegiaid.

ERÜTROTSÜÜTIDE ÜLEKANNE

Erütrotsüütide ülekandeid kasutatakse, kui hemoglobiini taset on vaja väga kiiresti tõsta (1, 13, 32). Üks ühik erütrotsüüte suurendab keskmisel täiskasvanul hemoglobiinkontsentratsiooni veres keskmiselt 10 g/l, kui haigel ei ole veritsustega kulgevaid tüsistusi (32).

Erütrotsüütide korduvate ülekannetega on seotud ka kõrvaltoimed. Olulisemad neist on raua ülekoormus (1, 13, 31, 32) ja sensibiliseerumine HLA antigeenide suhtes (1, 13, 31). Lisaks nendele võib ilmneda ka vereringe ülekoormus, võimalik on viirusliku või bakteriaalse infektsiooni ülekanne (eriti pikaajalise transfusiooniteraapia korral) ning ülekandega seotud äge kopsukahjustus (32).

2008. aastal korraldatud mahukast retrospektiivsest kohortuuringust selgus seos kasvaja tõttu hospitaliseeritud patsientidele ravieesmärgil ülekantud vererakkude ning venoosse ja arteriaalse tromboosi sagedasema esinemise ja suurema suremuse vahel. Samas rõhutasid uuringu autorid edasiste uuringute vajadust, et tõestada seose põhjuslikkus (33).

RAUATERAAPIA

Nagu enne mainitud, võib KHA-d süvendada ka rauavaegus organismis ning sellisel juhul on oluline rauadefitsiit kõrvaldada. Lisaks võib areneda funktsionaalne rauapuudus, kui KHA ravis kasutatakse erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA) (1, 13, 31). Mõlemal juhul aitab rauaasendusravi.

Rauda võib juurde manustada kas suu kaudu või veenisisesi. Suukaudsed rauapreparaadid on tihti ebaefektiivsed, kuna heptsiidiini kõrge tase piirab raua imendumist soolestikust (1, 13, 31). Samas on suukaudsed rauapreparaadid kergesti kättesaadavad, odavad ning hõlpsasti manustatavad ning võivad absoluutset rauavaegust osal patsientidest siiski leevendada (31).

Funktsionaalne rauavaegus tekib, kui aneemia korrigeerimiseks kasutatakse erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA). Kuna bioloogiliselt kättesaadavat rauda on KHA korral vähe, siis erütropoeesi sellistes tingimustes ei toimu. See on põhjus, miks osal

patsientidest ESA-ravist hoolimata hemoglobiini sisaldus vastupidi oodatule ei suurene. Funktsionaalse rauavaeguse ennetamiseks ja raviks on soovitatud ESA-raviga samal ajal manustada juurde ka parenteraalset rauda (34). Praegu kehtivas, 2010. aastal Ameerika Ühendriikides välja antud Ameerika Hematoloogiaseltsi (*American Society of Hematology* – ASH) ja Ameerika Kliinilise Onkoloogia Seltsi (*American Society of Clinical Oncology* – ASCO) ravijuhendis, mis reguleerib ESA-ravi kasutamist kasvajatega patsientide korral, on küll soovitud nimetatud raviskeemi kasutamist, kuid sellegipoolest seda ravi-standardina käsitletud ei ole (35).

Varem levinud hüpoteesi järgi arvati, et kuna raud on oluline bakterite elutegevuseks, kasvab raua juurdemanustamise korral infektsioonirisk (1). Seni ei ole suudetud seda hüpoteesi tõestada (31, 34). Samuti on õhus küsimus, kas raua juurdemanustamine võib soodustada kasvaja progressiooni. 2014. aastal avaldatud ülevaateartiklis näidati teatud epidemioloogilisi seoseid krooniliselt kõrge rauataseme ja suurema vähiriski vahel. Lisaks viitasid loomudelitel põhjal tehtud uuringud sellele, et raua liigsus võib aidata kaasa kasvaja arengule (36). Siiski leiti uuringust, et olemasolevaid andmeid ei saa üks ühele kliinilistesse tingimustesse üle kanda. Kuna veenisiseste rauapreparaatidega ravitud onkoloogiliste patsientide kohta ei ole tehtud pikaajalisi jälgimisandmeid sisaldavaid uuringuid, soovatakse parenteraalseid rauapreparaate kasutada vaid neil vähihaigetel, kes saavad samal ajal kasvavastast ravi (36). On vaja teha edasisi uuringuid veenisiseste rauapreparaatide kasutamise kohta vähipatsientidel.

Samuti on levinud hüpotees, mille kohaselt soodustab raua juurdemanustamine hüdroksüülradiikaali teket, mis suurendab ägedate kardiovaskulaarsete häirete tekkeriski (1, 13). Piisavad uuringud sel teemal seni puuduvad (31).

Kokkuvõtvalt võib öelda, et rauateraapia on KHA ravis teatud juhtudel tõhus, kuid enne selle määramist patsiendile tuleb kaaluda võimalikke riske, mis raua ülekoormusega võivad kaasneda (13).

ERÜTROPOEESI STIMULEERIVAD AINED

Idee kasutada erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESAsid) põhineb KHA patofüsioloogial, kus rolli mängib ka häirunud

erütropoees. Rekombinantset inimese erütropoetiini (rHuEPO-t) ning selle derivaate kasutatakse laialdaselt kroonilise neerupuudulikkusega patsientide ravis, kemoterapiat saavate vähipatsientide ravis ning HIV-positiivsete patsientide ravis, kes saavad müelosupressiivset anti-retroviirusravi. Saadaval või väljatöötamisel on mitmed rHuEPO-d, sealhulgas α -epoetiin, β -epoetiin, α -darbepoetiin ja muud. (31) Lisaks sellele, et ESAd kasutamine vähendab KHA sümptomaatikat, on näidatud, et rHuEPO manustamine võib ümber pöörata tsütokiini vahendatud erütropoeesi inhibitsiooni (1, 31).

ESA-ravi saavatel vähipatsientidel tõuseb hemoglobiinitaseme, väheneb vajadus vereülekanneteks ning paraneb elukvaliteet (25). Seejuures aga ei reageeri kõik patsiendid manustatavale ESA-le ning sellisel juhul on oluline välistada rauavaegus, mis võib olla piiratud ravivastuse põhjuseks (vt täpsemalt ülalpool) (1, 31). Öhus on aga küsimusi, mis puudutavad ESA-ravi tüsistusi. 2012. aastal avaldati Cochrane'i ülevaate-artikkel, kus käsitleti vähipatsientidel epoetiini ja darbepoetiini tõhusust aneemia ennetamisel ja ravis (37). Ülevaade hõlmas 91 uuringut, milles kokku osales 20 102 inimest. Selgus, et nimetatud erütropoeesi stimuleerivad agensid vähendasid tunduvalt erütrotsüütide transfusiooni vajanud inimeste hulka võrreldes patsientidega, kes ESA-ravi ei saanud (25% *versus* 39%), samas suurenes 2% võrra trombemboolia tekkerisk, samuti kasvas hüpertensiooni ja trombotsütopeenias, hemorraagia risk. Võrreldes platseebot või standardravi saanutega, oli ESA-ravi saanute seas lisaks suurem risk surra uuringu kestel ja 30 päeva pärast uuringut. Pikaajaline elulemus epoetiin- või darbepoetiinravi saanute seas oli samuti veidi väiksem (37).

Paljud autorid on väitnud, et ESAd kasutamise paraneb onkoloogiliste patsientide elukvaliteet, ja põhjendanud sellega nende kasutamist. Cochrane'i ülevaateartiklis leiti, et selle väite tõestuseks ei ole tõendid selged (37). 2014. aastal avaldatud metaanalüüsis leiti aga kliiniliselt oluline erinevus (38). Edasised uuringud selles vallas on vajalikud.

Lisaks on levinud hüpotees ESA-ravi positiivse mõju kohta kasvaja arengule, kuna EPO-retseptoreid on leitud ka kasvajakude, sealhulgas rinna-, munasarja-, emaka-, eesnäärme-, maksarakulise ja neerurakulise

vähi pinnalt (1, 31). 2012. aasta Cochrane'i ülevaates selget seost ei tunnistanud ning on selge, et edasised uuringud selles vallas on vajalikud (37).

Eelnevalt nimetatud võimalikest kõrvaltoimetest juhituna on ASH ja ASCO 2010. aastal uuendatud ravijuhendis soovitanud toimida järgmiselt: 1) patsientidele peaks manustama väikseimat võimalikku ESA-dosis, mis suurendaks hemoglobiini kontsentratsiooni järk-järgult kuni tasemeni, mille korral vereülekannet teha ei ole vaja; 2) arvestama peab, et ravi ESAdega võib suurendada raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (näiteks trombemboolia) ja surma riski – eriti oluline on seda arvestada patsientide ravis, kes saavad kemoterapiat ja kelle prognoos on tervistuda, ehk nende puhul, kelle ravi eesmärk ei ole palliatiivne; 3) ESA-ravi ei peaks tegema onkoloogilistele patsientidele, kes ei saa kemoterapiat või saavad radioterapiat (35).

KHA RAVI TULEVIKUSUUNAD

Lisaks eeltoodud ravivõimalustele pööratakse palju tähelepanu ka uute ravimite väljatöötamisele, mis võimaldaksid KHAd ravida põhjuslikult, mitte vaid sümptomaatiliselt. Väljatöötamisel ja osalt ka kliinilistes katsetes on ravimid, mis kontrollivad heptsidiini ekspressiooni ja hulka organismis erineval moel. On ravimeid, mis vähendavad bioaktiivse heptsidiini hulka vereringes (antikehad, antikaliinid ja aptameerid), inhibeerivad heptsidiini ekspressiooni maksarakkudes, stabiliseerivad ferroportiini jm (39, 40). Samuti on juba kliinilises kasutuses olevatelt ravimite leitud seni teadmata toimeid raua ja heptsidiini metabolismile. Näiteks on leitud, et statiinid võivad parandada ESA-ravi tulemuslikkust ning hepariin võib inhibeerida heptsidiini ekspressiooni (39, 40).

Hiljuti toimunud arengu valguses, mis puudutab raua regulatsiooni molekulaarsete mehhanismide mõistmist, on avastatud ka, et heptsidiini tootmist mõjutavad vitamiinid (39–41). Näiteks suurendab D-vitamiini vaegus maksarakkudes heptsidiini sünteesi, mistõttu molekuli kontsentratsioon suureneb nii intratsellulaarselt kui ka süsteemselt (40, 41), ning vähendab samas ferroportiini ekspressiooni hepatotsüütide pinnal (40). Raua biosaadavus võib olla mõjutatud ka antioksidantsete omadustega vitamiinidest nagu A- ja C-vitamiin (40).

Heptsidiini regulatsioonis on aga paljudi veel selgusetu. Hiljuti on leitud tugevaid seoseid EPO ja telje vahel, mis seostab heptsidiini ekspressiooni regulatsiooni mehhanisme hüpoksiaga ning mille farmakoloogilisel mõjutamisel on suur potentsiaal krooniliste aneemiade ravis (42, 43).

KOKKUVÕTE

Kroonilise haiguse aneemia on sage krooniliste, sealhulgas kasvajaalaste haiguse tagajärg, mida iseloomustab raua häirunud metabolism ja erütropoees ning erütrotsüütide eluea lühenemine. KHA kujunemine ning püsimine mõjutab nii patsientide elukvaliteeti, haiguse prognoosi kui ka suremust. On selge, et sellega peab onkoloogiliste patsientide ravis arvestama. KHA ravi võimalusteks on erütrotsüütide ülekanded, raud ning EPO derivaadid.

Heptsidiini ja selle toimemehhanismi avastamine on mänginud tähelepanuväärset rolli raua metabolismi mõistmisel, pakkudes ka sihtmärke uute raviviiside arendamiseks.

Kuna heptsidiini üleregulatsioon on KHA patogeneesis võtmetähtsusega, võivad sünteetilised heptsidiini antagonistid, vitamiinid või ka hepariin ning muud juba kliinilises kasutuses olevad ravimid olla tulevikus ravivõimalusteks sügavalt aneemilistel patsientidel, kes seni on KHA raviks saanud erütrotsüütide ülekandeid; eriti, kui primaarne haigus on ravimatu ja ka ESA-ravi vastunäidustatud. Selge on see, et mida enam arenevad teadmised raua metabolismist, seda tõhusam on KHA ravi.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Anaemia of chronic disease

Anni Ruul¹, Bruno Saar¹

Anemia of chronic disease (ACD), also known as anaemia of inflammation, is a common hematologic disorder accompanying chronic illnesses such as autoimmune disorders, infections and malignancies. It is second most prevalent form of anaemia after iron deficiency anaemia, yet it is commonly underdiagnosed. The current review focuses on malignancies and their influence on the

erythropoietic system, the latter being mediated by tumour-derived cytokines, particularly IL-6. Three main mechanisms drive the pathogenesis of ACD: shortening of the lifespan of red blood cells, blunted erythropoietin response and disruption of iron homeostasis. The latter is mainly caused by overexpression of hepcidin – an acute phase protein which, when being in excess, denies erythropoietic cells their iron. Diagnostically, it is important to exclude other types of anaemias, especially iron deficiency anaemia, mainly by correctly interpreting the values of serum ferritin, hepcidin and sTfR. The ACD is usually treated by iron therapy, erythrocyte transfusion or EPO administration.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
- Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:682–93.
- Roy CN. Anemia of inflammation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:276–80.
- Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008;25:12–21.
- Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214–21.
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293–306.
- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539–45.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436–44.
- Barillé S, Bataille R, Amiot M. The role of interleukin-6 and interleukin-6/interleukin-6 receptor- α complex in the pathogenesis of multiple myeloma. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:546–51.
- Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor micro-environment. *J Immunol Res* 2014;2014:149185.
- Borrello MG, Alberti L, Fischer A, et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:14825–30.
- Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014;15:e493–503.
- Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med* 2014;25:12–7.
- Mitlyng BL, Singh JA, Furne JK, Ruddy J, Levitt MD. Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases. *Am J Hematol* 2006;81:432–8.
- Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689–92.
- Knutson MD, Oukaa M, Koss LM, Aydemir F, Wessling-Resnick M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1324–8.
- Donovan A, Roy CN, Andrews NC. The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 2006;21:115–23.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271–6.
- Hohaus S, Massini G, Giachella M, et al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin. *J Clin Oncol* 2010;28:2538–43.
- Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JL, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002;100:3776–81.

¹ Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Supervisor Prof. Hele Everaus - Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia; Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Anni Ruul
ruulanni@gmail.com

Keywords:
anaemia of chronic disease, anaemia of inflammation, tumours, hepcidin, inflammation, anaemia

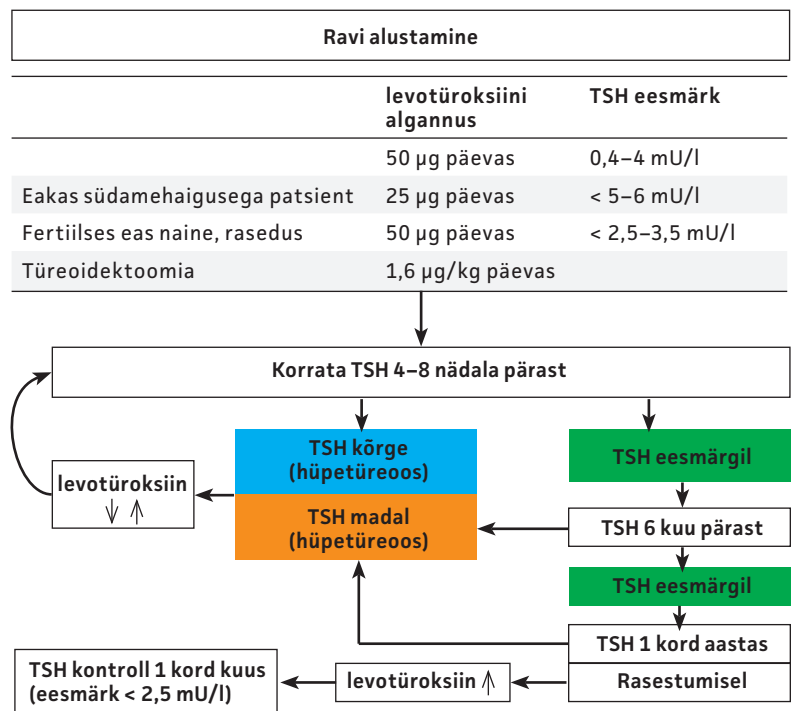
21. Rivera S, Gabayan V, Ganz T. In chronic inflammation, there exists an IL-6 independent pathway for the induction of hepcidin. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004;104:Abstract 3205.
22. Ciccirelli BT, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11:160–3.
23. Maes K, Nemeth E, Roodman GD, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. Blood 2010;116:3635–44.
24. Wians FH Jr, Urban JE, Keffer JH, Kroft SH. Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration. Am J Clin Pathol 2001;115:112–8.
25. Cullis J. Anemia of chronic disease. Clin Med 2013;13:193–6.
26. Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:159–65.
27. Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. Am J Clin Nutr 1984;39:437–45.
28. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anemia. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:319–32.
29. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. Blood 2002;99:3505–16.
30. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: Anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. Biochim Biophys Acta 2013;1836:245–54.
31. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. Br J Haematol 2011;154:289–300.
32. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. Am J Hematol 2014;89:203–12.
33. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. Arch Intern Med 2008;168:2377–81.
34. Littlewood TJ, Alikhan R. The use of intravenous iron in patients with cancer-related anaemia. Br J Haematol 2008;141:751–6.
35. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. J Clin Oncol 2010;28:4996–5010.
36. Beguin Y, Aapro M, Ludwig H, Mizzen L, Österborg A. Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis – A critical review. Crit Rev Oncol Hematol 2014;89:1–15.
37. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer (Review). Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD003407.
38. Bohlius J, Tonia T, Nüesch E, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analysis of published and unpublished data. Br J Cancer 2014;111:33–45.
39. Poli M, Asperti M, Ruzzenenti P, Regoni M, Arosio P. Hepcidin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess. Front Pharmacol 2014;5:86.
40. Rochette L, Gudjoncik A, Guenancia C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The iron-regulatory hormone hepcidin: A possible therapeutic target? Pharmacol Ther 2015;146C:35–52.
41. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. Am J Hematol 2012;87:392–400.
42. Liu Q, Davidoff O, Niss K, Haase VH. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. J Clin Invest 2012;122:4635–44.
43. Buckley DJ, Van Molle I, Gareiss PC, et al. Targeting the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase using small molecules to disrupt the VHL/HIF-1 α interaction. J Am Chem Soc 2012;134:4465–8.

Erratum

Eesti Arsti 2015. aasta juuninumbris avaldatud koolitusartikli „Primaarse hüpotüreooosi käsitus“ on joonisel 3 „Ravi alustamise“ all ära jäänud üks rida. Avaldame alljärgnevalt korrektse joonise. Toimetust palub autoritelt vabandust. ➔

Erratum

Eesti Arsti 2015. aasta lisas 4 „Ida-Tallinna Kesksaigla 230“ avaldatud Tiina Uuetoa, Sulev Marguse, Merilin Priki ja Marika Tammaru artiklis „Perkutaanse koronaarinterventsiooniga seotud müokardihajustus“ jäi leheküljel 82 esimeses lõigus korrigeerimata oluline lause. Palun lugeda korrektseks lause: „Euroopa 2012. aasta soovitusel lähtuv Eesti Kardioloogide Seltsi juhendmaterjal sätestab, et periprotseduurilist müokardiinfarkti saab diagnoosida, kui lisaks troponiin T taseme tõusule ≥ 265 ng/l (kui troponiin T algväärtus on < 14 ng/l) esinevad müokardi isheemia tunnused (9).“



TSH – kilpnääret stimuleeriv hormoon.

Joonis 3. Levotüroksiinravi (L-Thyroxin) alustamine ja edasine korrigeerimine hüpotüreooosi korral.